

Início de Ação e Duração Clínica do Vecurônio em Pacientes Normais e Renais Crônicos

Rita de Cássia Rodrigues, TSA¹, Rosa Marina Avilla²,
Ieda Yoshida de Moraes³ & Pedro Geretto⁴

Rodrigues R C, Avilla R M, Moraes I Y, Geretto P - Onset of action and clinical duration of vecuronium in patients with normal renal function or with renal failure.

The aim of this study was to observe if the impairment of renal function modifies the onset of action and clinical duration of vecuronium. Twenty patients were studied: 10 with renal failure (creatinine clearance 10 ml.min⁻¹) who were to receive kidney transplant, and 10 with normal renal function. Anesthesia was induced with flunitrazepam (0.04 mg.kg⁻¹), droperidol (0.15 mg.kg⁻¹) and fentanyl (12 µg.kg⁻¹), and maintained with fentanyl and 60% nitrous oxide. An intravenous bolus of vecuronium, 0.1 mg.kg⁻¹, was administered immediately after induction. The number of thumb adductions observed by the anesthetist in response to train of four stimulation was the method to assess the neuromuscular function. The onset of action (time between the vecuronium injection and suppression of the 4 contractions evoked by TOF) was 3min17s in normal patients and 3min37s in renal patients. The clinical duration (time between the vecuronium injection and reappearance of the 3 contractions) was 36min17s in patients with normal renal function and 53min12s in those with renal failure. These results were not statistically different. The authors conclude that the onset of action and the clinical duration of vecuronium are not significantly modified by renal failure.

Key Words: KIDNEY: renal failure; NEUROMUSCULAR RELAXANTS: vecuronium

Vecurônio, um novo agente bloqueador neuromuscular não despolarizante do grupo dos esteróides, foi sintetizado por Savage e cols.¹ em 1973 e introduzido na prática clínica em 1980 pelo mesmo, preenchendo várias das características ideais de um relaxante muscular².

Apresentando duração de ação intermediária³, ausência de efeitos colaterais sobre o sistema cardio-

vascular^{4,5}, metabolismo hepático e excreção predominantemente biliar^{4,5}, alcança grande êxito em pacientes com insuficiência renal, doença cardíaca e em procedimentos cirúrgicos de curta duração.

Este estudo foi proposto para avaliar se a presença de insuficiência renal altera o início de ação e a duração clínica desta droga.

METODOLOGIA

Após a aprovação do Comitê de Ética Médica da Escola Paulista de Medicina, foram estudados 10 pacientes com insuficiência renal crônica e 10 pacientes com função renal normal, entre 18 e 60 anos, que consentiram em participar do estudo.

Os pacientes com função renal normal, estado físico ASA I e II, foram submetidos a diferentes tipos de cirurgia eletiva. Os pacientes com insuficiência renal apresentavam *clearance* de creatinina < 10 ml/min e estavam programados para receber transplante renal, sendo dialisados 24 horas antes da operação.

Trabalho realizado no Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina.

- 1 Professora Auxiliar de Anestesiologia
- 2 Preceptora dos Médicos Residentes do CET
- 3 Pós-Graduada da Disciplina de Anestesiologia
- 4 Professor titular de Anestesiologia

Correspondência para Rita de Cássia Rodrigues
Rua Botucatu, 740
04023 - São Paulo - SP

Recebido em 3 de junho de 1991
Aceito para publicação em 5 de julho de 1991
© 1991, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A técnica anestésica realizada em todos os pacientes foi a mesma. Aproximadamente duas horas após medicação com 10 mg de diazepam via oral, a anestesia era induzida com 0,04 mg.kg⁻¹ de flunitrazepam, 0,15 mg.kg⁻¹ de droperidol e 10 a 12 µg.kg⁻¹ de fentanil via endovenosa. Os pacientes eram ventilados sob máscara com oxigênio a 100%, administrava-se 0,1 mg.kg⁻¹ de vecurônio EV em "bolus", e procedia-se à intubação traqueal. A anestesia era mantida com N₂O a 60%, O₂ a 40% e doses fracionadas de fentanil. Ventilação artificial controlada era instituída com frequência respiratória de 10 ciclos por minuto e volume corrente de 10 ml.kg⁻¹. A pressão parcial arterial de CO₂ foi mantida entre 34 e 38 mmHg, avaliada através de gasometrias arteriais colhidas aproximadamente 3-5 minutos após a intubação e novamente ao término do estudo. A temperatura esofágica, próxima a 37°C.

A função neuromuscular foi monitorizada através da estimulação supramáxima do nervo ulnar, utilizando-se o estimulador de nervo periférico "Digi Stim III", conectado a dois eletrodos de superfície dispostos no punho. Este estimulador de nervo periférico e gerador de corrente constante até 60 mA, é operado a bateria, possui *check-in* próprio e um visor que informa a intensidade da corrente deliberada a cada estímulo, aproximando-se muito de um estimulador ideal.

O padrão de estimulação era o *train-of-four* (TOF): seqüência de quatro estímulos de onda quadrada, com duração de 0,2 ms cada, à frequência de 2 Hz, repetido automaticamente (pelo próprio aparelho) a cada 10 segundos.

A visualização da adução do polegar ao TOF foi o método utilizado para a avaliação do grau de bloqueio neuromuscular⁶.

Consideramos início de ação o tempo decorrido entre a administração do vecurônio e o desaparecimento completo das contrações do polegar, e a duração clínica de ação, como o intervalo de tempo entre a administração do mesmo e o reaparecimento de três das quatro contrações evocadas pelo TOF.

Os resultados obtidos foram submetidos ao teste para variável não paramétrica de Mann-Whitney, considerando como diferenças significativas quando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

O início de ação e a duração clínica de ação obtidos estão dispostos nas Tabelas I e II.

O valores médios obtidos nos pacientes normais foram: início de ação de 3 minutos e 17 segundos, e duração clínica de 36 minutos e 14 segundos. Para os pacientes com insuficiência renal os valores médios

obtidos foram: início de ação de 3 minutos e 37 segundos e duração clínica de 53 minutos e 12 segundos. Estes resultados, entretanto, não apresentaram diferenças estatísticas significantes.

Tabela I - Início de ação (em minutos e segundos) de 0,1 mg.kg⁻¹ de vecurônio em pacientes normais e renais crônicos

Paciente	Normais	Paciente	Renais
1	3'17"	11	4'33"
2	3'16"	12	2'14"
3	3'21"	13	3'34"
4	3'01"	14	3'00"
5	2'59"	15	2'26"
6	3'43"	16	3'40"
7	2'45"	17	4'24"
8	4'00"	18	6'00"
9	3'33"	19	1'20"
10	2'59"	20	4'00"
Média ± DP	3'17" ± 45"		3'37" ± 58"

Tabela II - Duração clínica de ação (em minutos e segundos) de 0,1 mg.kg⁻¹ de vecurônio em pacientes normais e renais crônicos

Paciente	Normais	Paciente	Renais
1	36'15"	11	68'03"
2	39'27"	12	82'50"
3	29'34"	13	49'31"
4	15'11"	14	18'36"
5	50'08"	15	54'24"
6	40'37"	16	18'57"
7	26'19"	17	34'52"
8	32'50"	18	33'16"
9	41'50"	19	61'24"
10	33'26"	20	110'04"
Média ± DP	36'14" ± 2'32"		53'12" ± 5'37"

DISCUSSÃO

As variáveis farmadinaâmicas, início de ação e a duração clínica de ação puderam ser estudadas graças a monitorização da função neuromuscular através do padrão de estimulação denominado *train-of-four*.

A adução do polegar em resposta ao TOF aplicado ao nervo ulnar pode ser sentida ou simplesmente observada pelo anestesiotologista. Contando-se o número de aduções do polegar evocadas pelo TOF, pode-se estimar quantitativamente o grau de bloqueio neuromuscular induzido por um relaxante muscular não-despolarizante⁶.

O desaparecimento das quatro contrações musculares evocadas pelo TOF corresponde ao efeito máximo, ou seja, 100% de bloqueio, de modo que o tempo decorrido entre a injeção do vecurônio e a

ausência total de resposta determina o início de ação.

A duração clínica de ação é definida como o intervalo de tempo entre a administração da droga e a recuperação de 25% da função neuromuscular, ou seja, a presença de ainda 75% de bloqueio. Uma vez que, como conceituado por Ali⁶, o reaparecimento de três contrações musculares, das quatro esperadas pelo estímulo do TOF, corresponde a 75% de bloqueio, quantificando-se o tempo decorrido para que estas reapareçam, obtém-se daí a duração clínica.

Os valores em torno de 3 minutos para o início de ação do vecurônio são semelhantes aos encontrados por diversos autores^{7,8}, tanto em pacientes normais como em pacientes com insuficiência renal.

Considerando-se a mesma dose de vecurônio, a mesma técnica anestésica e semelhante perfusão sangüínea muscular nos dois grupos de pacientes estudados, e sabendo-se que o início de ação do bloqueio ocorre durante a fase de distribuição da droga⁹, diferenças nos dois grupos de pacientes seriam esperadas se a meia-vida de distribuição e/ou o volume de distribuição do vecurônio também fossem diferentes. Fahey e cols.¹⁰ e Meistelman e cols.¹¹, ao estudarem a farmacocinética e farmacodinâmica do vecurônio em pacientes normais e renais crônicos, não observaram diferenças significativas nestas duas variáveis, quando compararam estes dois tipos de pacientes. Portanto, a obtenção de início de ação semelhante era um resultado esperado.

A duração clínica de ação obtida, embora maior nos pacientes com insuficiência renal crônica, não foi estatisticamente significativa. Reconhecendo-se que 20 a 30% de uma dose administrada de vecurônio é dependente dos fins para sua eliminação¹², poderia ser esperada diferença significativa entre estes dois grupos de pacientes.

Fahey e cols.¹⁰ e Meistelman e cols.¹¹ também não encontraram diferença significativa nesta variável, ao contrário de Lynam e cols.¹³. Analisando o comportamento farmacocinético do vecurônio obtido nestes três estudos, observa-se que os volumes de distribuição em equilíbrio dinâmico (*steady state*) encontrados foram semelhantes para todos os autores nos dois grupos de pacientes, enquanto apenas Lynam e cols.¹³ obtiveram menor *clearance* plasmático e maior meia-vida de eliminação nos pacientes renais crônicos. Atribui-se, portanto, as diferenças na meia-vida de eliminação e no *clearance* plasmático a maior duração clínica obtida por Lynam e cols. na presença de insuficiência renal.

Sabendo-se que a técnica anestésica e a dose de relaxante muscular utilizada são determinantes da duração clínica de ação⁹, possivelmente um dos fato-

res relevantes para os resultados de Lynam e cols.¹³ serem significativamente diferentes nos pacientes renais deveu-se ao uso do isoflurano, anestésico não utilizado neste estudo ou nos dos outros autores, uma vez que a dose de vecurônio utilizada por ele (0,1 mg.kg) foi intermediária entre a de Meistelman e cols.¹¹ e Fahey e cols.¹⁰.

Meistelman e cols.¹¹ utilizaram 0,05 mg.kg⁻¹ de vecurônio, obtendo duração de ação menor do que a que observamos, tanto nos pacientes normais como nos renais, 25 e 33 minutos respectivamente. Lynam e cols.¹³ obtiveram 54 e 98 minutos e Fahey e cols.¹⁰, utilizando 0,14 mg.kg⁻¹ de vecurônio, encontraram valores bem acima dos nossos, 103 e 104 minutos.

Este estudo conclui que a presença de insuficiência renal não altera o início de ação e a duração clínica de 0,1 mg.kg⁻¹ de vecurônio durante anestesia com O₂, N₂O e fentanil. Vecurônio parece ser, portanto, droga bloqueadora da função neuromuscular ideal para pacientes com insuficiência renal.

Rodrigues R C, Avilla R M, Moraes I Y, Geretto P - Início de ação e duração clínica do vecurônio em pacientes normais e renais crônicos.

O propósito deste estudo foi verificar se a insuficiência renal altera o início de ação e a duração clínica do vecurônio. Foram estudados 20 pacientes: 10 pacientes com insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina 10 ml.min⁻¹) submetidos a transplante renal, e 10 com função renal normal. A anestesia foi induzida com flunitrazepam (0,04 mg.kg⁻¹), droperidol (0,15 mg.kg⁻¹) e fentanil (12 µg.kg⁻¹), sendo que a manutenção foi realizada com fentanil (dose-necessidade) e N₂O (60%). Vecurônio, 01 mg.kg⁻¹ em "bolus", era rapidamente administrado logo após a indução. A função neuromuscular foi avaliada pelo método visual at ravés do *train-of-four*. O início de ação (tempo decorrido entre a injeção do vecurônio e o desaparecimento das quatro contrações evocadas pelo TOF) foi de 3 minutos e 17 segundos nos pacientes normais e de 3 minutos e 37 segundos nos pacientes renais crônicos. A duração clínica de ação (tempo decorrido entre a injeção do vecurônio e o reaparecimento de três contrações esperadas pelo estímulo elétrico) foi de 36 minutos e 17 segundos nos pacientes normais e 53 minutos e 12 segundos nos renais crônicos. Embora a duração clínica tenha sido maior nos pacientes com insuficiência renal do que nos com função renal normal, a diferença não foi estatisticamente significativa. Os autores concluem que tanto o início de ação como a duração clínica do vecurônio não são influenciados significativamente pela função renal.

Unitermos: BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR: vecurônio; RIM: insuficiência renal crônica

Rodrigues R C, Avilla R M, Moraes I Y, Geretto P - Início de la acción y la duración clínica del vecurônio en pacientes normales y renales crônicos.

El propósito de este estudio fué verificar si la insuficiencia renal altera el inicio de la acción y la duración clínica del vecurônio. Fueron estudiados 20 pacientes: 10 pacientes con insuficiencia renal crónica (*clearance* de creatinina 10 ml.min⁻¹) sometidos a transplante renal, y 10 con función renal normal. La anestesia fué inducida con flunitrazepam (0,04 mg.kg⁻¹), droperidol (0,15 mg.kg⁻¹) y fentanil (12 µg.kg⁻¹) y fue mantenida con fentanil (dosis-necesidad) y N₂O (60%). Vecurônio, 0,1 mg.kg⁻¹ en "bous", era inmediatamente administrado después e la inducción. La

función neuromuscular fué evaluada por el método visual a través del *train-of-four*. El inicio de la acción (tiempo transcurrido entre la inyección del vecurônio y el desaparecimiento de las 4 contracciones provocadas por el TOF) fué de 3 minutos y 17 segundos en los pacientes normales y de 3 minutos y 37 segundos en los pacientes renales crônicos. La duración clínica de acción (tiempo transcurrido entre la inyección de vecurônio y el reaparecimiento de 3 contracciones esperadas por el estímulo eléctrico) fué de 36 minutos y 17 segundos en los pacientes normales y 53 minutos y 12 segundos en los pacientes renales crônicos. Aunque la duración clínica haya sido mayor en los pacientes con insuficiencia renal que en los pacientes con función renal normal, la diferencia no fué estadísticamente significativa. Los autores concluyen que tanto el inicio de la acción como la duración clínica del vecurônio no son influenciados significantivamente por la función renal.

REFERÊNCIAS

1. Savage D S, Sleight T, Carlyle I - The emergence of ORG 45,1 -methylpiperidium bromide, from the pancuronium series. Br J Anaesth 1980; 52: 3S-9S.
2. Savarese J J, Kitz R J - The quest for a short-acting nondepolarizing neuromuscular blocking agent. Acta Anaesth Scand 1973; 53:43-58.
3. Gramstad L, Lilleaasen P - Dose-response relation for atracurium, ORG NC45 and pancuronium. Br J Anaesth 1982; 54:647-50.
4. Miller R, Rupp S, Fisher D, Cronelly R, Fahey M, Sohn Y - Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. Anesthesiology 1984; 61:444-453.
5. Torda T A - The new relaxants. A review of the clinical pharmacology of atracurium and vecuronium. Anesth Intens Care 1987; 15:72-82.
6. Ali H H - Monitoring of neuromuscular function. In: Muscle Relaxants, Basic and Clinical Aspects. 1ª edition. Orlando: Grune and Stratton 1984: 53-58.
7. Hunter J M, Jones R S, Utting J E - Comparison of vecuronium, atracurium and tubocurarine in normal patients and in patients with no renal function. Br J Anaesth 1984; 56:941-950.
8. Ginsberg B, Glass P S, Quill T, Shafron D, Ossey B S K - Onset duration of neuromuscular blockade following high-dose vecuronium administration. Anesthesiology 1989; 71:201-205.
9. Stanski D R, Watkins W D - Muscle relaxants and cholinesterase inhibitors. In: Drug Disposition in Anesthesia. New York: Grune and Stratton 1962: 97-136.
10. Fahey M R, Morris R B, Miller R, Nguyen T-L, Upton R A - Pharmacokinetics of ORG NC 45 (Norcuron) in patients with and without renal failure. Br J Anaesth 1981; 53:1049-1052.
11. Meistelman C, Lienhart A, Leveque C, Bitker M, Pigot B, Viars P - Pharmacology of vecuronium in patients with end-stage renal failure. Eur J Anaesth 1986; 3:153-158.
12. Bencini A F, Scaf A J, Sohn J, Kersten U, Agoston S - Clinical pharmacokinetics of vecuronium. Excerpta Medica 1983; 11: 115-123.
13. Lynam D, Cronnelly R, Castagnoli K P, Canfell B S P, Calwell J, Arden J, Miller R - The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. Anesthesiology 1988; 69:227-231.